

# Procesos organocatalíticos de desimetrización enantioselectiva

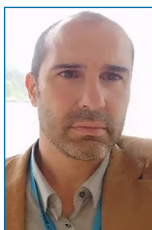
Jorge Humbrías-Martín, Jose A. Fernández-Salas y Jose Alemán 

## INVESTIGACIÓN QUÍMICA



J. Humbrías-Martín

J. A. Fernández-Salas



J. Alemán

**Resumen:** Los químicos orgánicos sintéticos han desarrollado la síntesis asimétrica como respuesta a la preferencia de los sistemas biológicos a la actividad biológica de determinados enantiómeros. Normalmente, las distintas estrategias existentes para la síntesis de moléculas enantioenriquecidas están basadas en la formación de nuevos enlaces donde se genera quiralidad correspondiente. Sin embargo, los métodos para la preparación de compuestos asimétricos basados en la ruptura de enlaces se encuentran menos desarrollados. Dentro de estos últimos, la desprotonación asimétrica mediante la utilización de bases de litio quirales destaca como la transformación principal, a pesar de presentar ciertas desventajas. No obstante, la organocatálisis ha emergido como una alternativa al empleo de estas metodologías y ofrece prometedores resultados dentro del desarrollo de nuevas desprotonaciones asimétricas.

**Palabras clave:** organocatálisis, síntesis asimétrica, desprotonación enantioselectiva, desimetrización.

**Abstract:** Asymmetric synthesis was born as a response of the scientific community to the preference of certain biologic systems through one enantiomer over the other. Historically, the generation of new bonds has been the preferred strategy to create the targeted chirality, while counterintuitive bond cleavage has been led a side in the preparation of new chiral molecules. Among the lasts, asymmetric deprotonation using lithium-based bases emerged as the preferred strategy. However, and to overcome certain drawbacks associated with those bases, organocatalysis has appeared as an alternative, showing promising results within enantioselective deprotonation methodologies.

**Keywords:** organocatalysis, asymmetric synthesis, enantioselective deprotonation, desymmetrization.

<sup>1</sup>Dpto. de Química Orgánica. Edificio Facultad de Ciencias (Módulo I). Avda. Francisco Tomás y Valiente 7. Universidad Autónoma de Madrid. Cantoblanco 28049 Madrid (España).

<sup>2</sup>Institute for Advanced Research in Chemical Sciences (IAdChem). Universidad Autónoma de Madrid. Cantoblanco 28049 Madrid (España).

<sup>3</sup>Center for Innovation in Advanced Chemistry (ORFEO-CINQA). Universidad Autónoma de Madrid. Cantoblanco 28049 Madrid (España).

C-e: [jose.aleman@uam.es](mailto:jose.aleman@uam.es)

Recibido: 20/09/2022

Aceptado: 27/10/2022

ORCID: 0000-0002-9154-4067

## Introducción

Permitidnos comenzar este artículo preguntando lo siguiente: ¿crees que el ser humano tiene una obsesión con la simetría? Podríamos decir que sí. En realidad, esta respuesta no es difícil de intuir, puesto que la simetría es posiblemente uno de los primeros conceptos que adquirimos durante nuestra infancia a través de juegos e interacciones con el entorno. Es en este momento en el que comienza nuestra obsesión por ella.<sup>[1]</sup> Si nos viéramos obligados a definirla, podríamos recurrir sencillamente al significado que figura en el diccionario. Así, la simetría se define como “la correspondencia exacta en la disposición regular de las partes o puntos de un cuerpo o figura con relación a un centro, un eje o un plano”.

<sup>[2]</sup> No obstante, en ocasiones cuando pensamos en simetría, lo hacemos atribuyéndole otros significados como orden,

armonía, belleza o equilibrio. Por tanto, no es de extrañar que hayamos aplicado la simetría a diferentes ámbitos de nuestra vida como es el arte, la música, la arquitectura, la justicia, los derechos humanos, relaciones sociales, biología, matemáticas, física o química; entre muchas otras.<sup>[3]</sup> En lo que nos atañe como químicos, sabemos que, como muchos otros entes en nuestro universo, las moléculas pueden ser simétricas. Más concretamente, decimos que una molécula es simétrica cuando, tras realizar diferentes operaciones sobre ella, ésta permanece inalterada e idéntica. Estas operaciones de simetría se realizan en entidades geométricas llamadas elementos de simetría (Figura 1).<sup>[4]</sup> Sin embargo, dada la estructura tridimensional de algunas moléculas, podemos encontrar estructuras moleculares que poseen las mismas propiedades fisicoquímicas, pero diferente disposición espacial. Cuando estas mismas moléculas existen como

dos imágenes especulares no superponibles, podemos hablar de enantiómeros y de quiralidad.

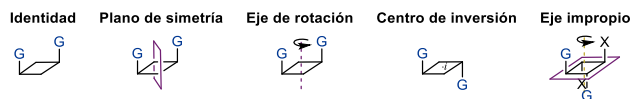


Figura 1. Tipos de elementos de simetría.

Se puede definir la quiralidad como la propiedad de cualquier cuerpo a presentarse como dos formas especulares no superponibles y a ese par de entidades se les denomina enantiómeros. La quiralidad además puede presentarse debido a la presencia de centro estereogénicos, ejes quirales, hélices quirales o planos quirales (Figura 2).<sup>[5]</sup>

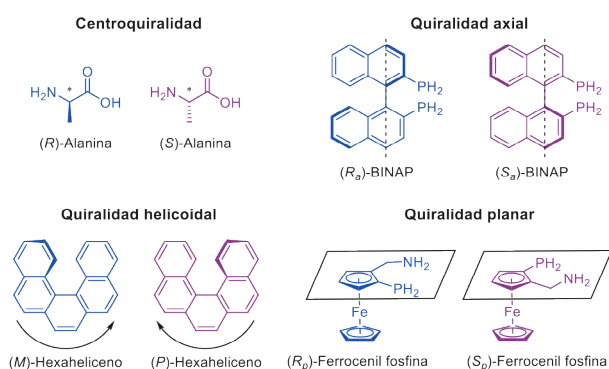


Figura 2. Clasificación de elementos quirales ilustrados con ejemplos

La quiralidad fue muy estudiada durante el siglo XIX, cuando en 1801 el cristalógrafo R. H. Haüy observó la existencia de dos caras hemihedrales en cristales de cuarzo que eliminaban la simetría global que se pensaba que poseía el cristal, reconociéndose por tanto dos cristales enantiomórficos.<sup>[6]</sup> A raíz de estas primeras observaciones, en 1848 Louis Pasteur estudió la actividad óptica de sales de tartrato de amonio.<sup>[7]</sup> Así observó que la sal obtenida del ácido (+)-tartárico poseía actividad óptica, mientras que la obtenida del ácido paratartárico (una mezcla racémica sintetizada del ácido tartárico) no poseía ninguna actividad. Por aquel entonces, cuando todavía no se concebía la existencia de enantiómeros tal cual los conocemos hoy en día, supuso un hecho sorprendente, dado que en principio se trataba de la misma sustancia. Al analizar la estructura de los cristales con lupa, Pasteur observó que los cristales de ácido paratartárico estaban compuestos a su vez de otros dos cristales enantiomórficos, los cuales pudo separar usando unas pinzas. Al medir sus actividades ópticas, resultó que los cristales correspondientes a la sal del ácido (+)-tartárico poseían una actividad óptica contraria a los cristales del ácido (-)-tartárico muy diferentes. Tras sus experimentos, Pasteur concluyó que la quiralidad se daba a nivel molecular además de a nivel macroscópico.

Además del gran descubrimiento de Pasteur por el que se le puede considerar unos de los padres de la estereoquímica, gracias a los avances en otras áreas de conocimiento, sabemos que existe una preferencia en la vida a determina-

dos enantiómeros. Por ejemplo, nuestros aminoácidos únicamente se presentan como un tipo de enantiómeros, lo que repercute en la capacidad que poseen nuestras proteínas en reconocer diferentes enantiómeros. De esta manera, es posible encontrar moléculas donde sus enantiómeros presenten actividades diferentes en nuestro organismo. El que quizás sea el escándalo farmacológico más conocido, que ocurrió aproximadamente entre los años 1957 y 1960 en relación con la diferente actividad que presentaban los dos enantiómeros de la talidomida, ejemplifica muy bien esta divergencia entre enantiómeros.<sup>[8]</sup>

Este fármaco se suministraba como antiemético a embarazadas como una mezcla racémica para aliviar el malestar y las náuseas. Sin embargo, mientras que la (*R*)-talidomida presentaba el efecto farmacológico deseado, la (*S*)-talidomida presentaba efectos teratogénicos provocando malformaciones en las extremidades del feto.

Por lo tanto, es de gran importancia el desarrollo de metodologías sintéticas que sean selectivas en la formación de un único enantiómero.<sup>[9]</sup> De esta manera, podemos definir la síntesis asimétrica como la síntesis selectiva de un enantiómero frente a otro. Para ello existen diferentes estrategias sintéticas como el empleo de materiales de partida que sean enantioméricamente puros (por ej. aminoácidos o carbohidratos), la utilización de auxiliares quirales o el empleo de la catálisis asimétrica.<sup>[9a,10]</sup> El empleo de catalizadores permite llevar a cabo reacciones que de otra manera no tendrían lugar. Además, la catálisis asimétrica ha adquirido un papel protagonista frente al resto de estrategias, ya que permite llevar a cabo reacciones orgánicas siguiendo alguno de los principios de la química verde, al emplear cantidades subestequiométricas de moléculas pequeñas; lo que a su vez conduce a métodos de síntesis más baratos, menos costosos energéticamente y más compatibles con el medioambiente.<sup>[11]</sup>

A su vez, la catálisis asimétrica puede clasificarse en tres grupos en función de la naturaleza química del catalizador.<sup>[12]</sup> En un primer lugar, podemos encontrar el uso de enzimas como catalizadores. Este tipo de sistemas catalíticos presenta una alta eficiencia en términos de enantioinducción (posiblemente los sistemas de mayor eficiencia), pero se tratan de sistemas con una alta especificidad donde además un cambio en la temperatura o en el pH pueden alterar fácilmente la estructura de la proteína, limitando en ocasiones su aplicabilidad. Por otro lado, encontramos los catalizadores metálicos cuyo uso ha tenido un gran desarrollo en infinidad de metodologías para la inducción de quiralidad.<sup>[13]</sup> Por último, en estas últimas dos décadas, la organocatálisis,<sup>[14]</sup> el empleo de catalizadores no metálicos y basados en moléculas orgánicas, ha adquirido un gran protagonismo. Su gran desarrollo nace como consecuencia de una necesidad por la búsqueda de encontrar metodologías compatibles con el medioambiente, principalmente al tratarse de catalizadores degradables y por lo general con baja toxicidad, tal y como comentamos en un artículo de esta misma revista.<sup>[14f]</sup>

Normalmente todos los métodos englobados en la catálisis asimétrica utilizan moléculas aquirales como materiales

de partida para llevar a cabo la posterior transformación en moléculas quirales enantioenriquecidas. Las moléculas aquirales pueden catalogarse entre proquirales y formas *meso*. Al mismo tiempo, las moléculas proquirales pueden clasificarse en proquiralidad trigonal (con caras enantiotópicas) o tetraédrica (con centros proestereogénicos y grupos enantiotópicos). Por otro lado, una forma *meso* se define como una molécula que contiene dos o más elementos estereogénicos (centros, ejes, hélices o planos), pero cuya imagen especular es superponible debido a la presencia de un elemento de simetría que invalida la quiralidad global de la molécula (Figura 3).<sup>[15]</sup> A la hora de inducir quiralidad, los procesos de desimetrización enantioselectiva son particularmente interesantes para la conversión de moléculas con proquiralidad tetraédrica o compuestos *meso*.

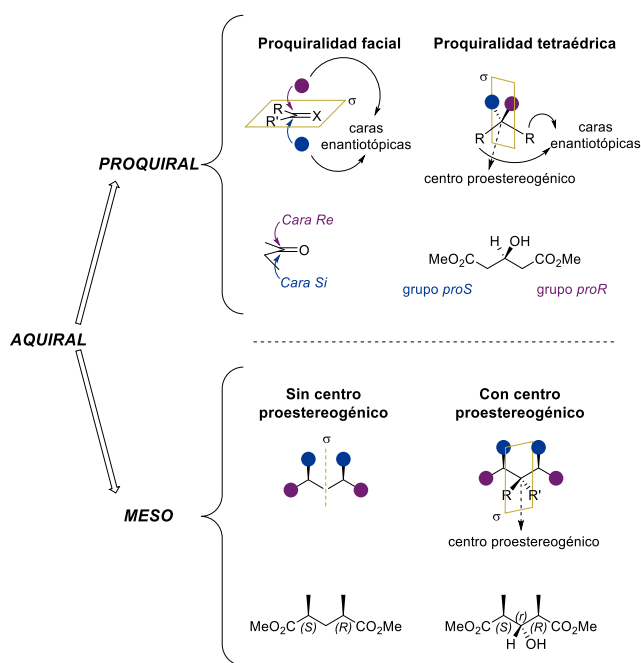
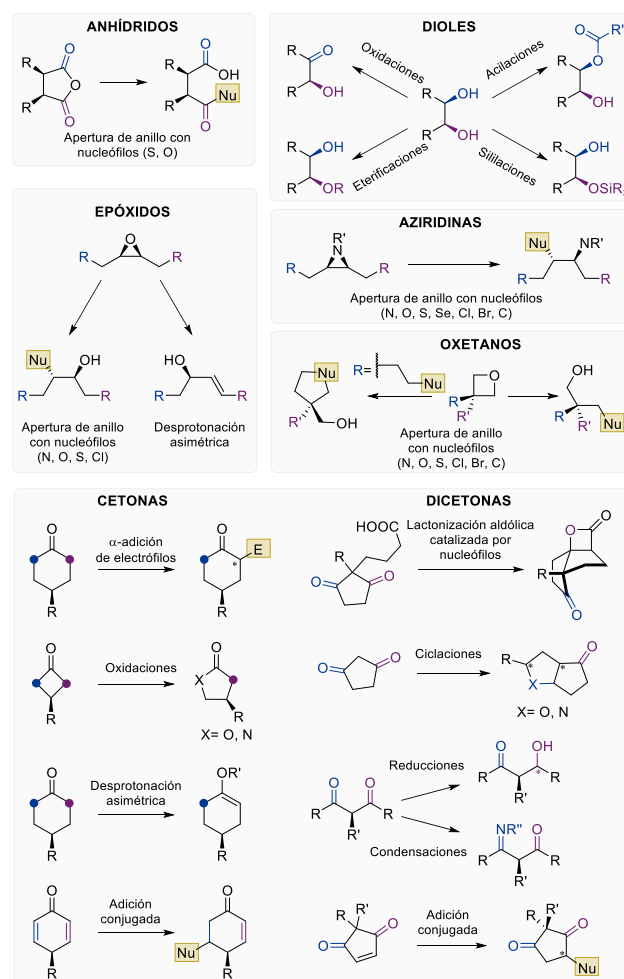


Figura 3. Clasificación de moléculas aquirales.

Los procesos de desimetrización enantioselectiva se pueden definir como "la pérdida de uno o más elementos de simetría en la conversión de una entidad proquiral molecular a una quiral".<sup>[16]</sup> La eliminación de ese elemento de simetría se lleva a cabo mediante la diferenciación de los grupos enantiotópicos presentes en la molécula. Mientras que la desimetrización de una molécula quiral implica la creación de información estereoquímica en la molécula, la desimetrización de un compuesto *meso* desvela la estereoquímica ya existente en la molécula que se encuentra anulada por dicho elemento de simetría.<sup>[17]</sup> Por lo tanto, la desimetrización de dichos sustratos ha sido objeto de estudio en síntesis asimétrica y especialmente en catálisis asimétrica, debido a la posibilidad de aumentar la información estereoquímica en una molécula.<sup>[17,18]</sup>

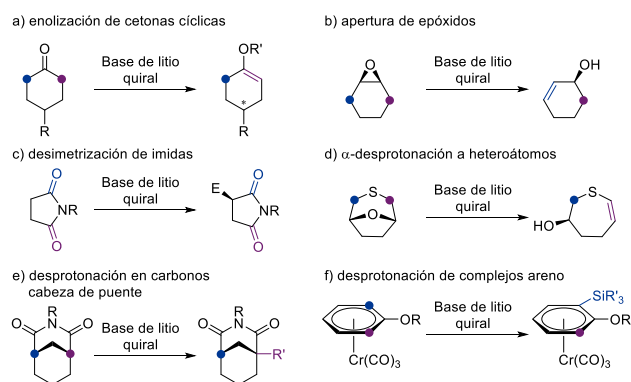
## Desimetrizaciones asimétricas organocatalíticas

Como se ha mencionado anteriormente, los métodos organocatalíticos han resultado ser una alternativa eficiente, versátil y respetuosa con el medio ambiente al empleo de catalizadores metálicos, alcanzando además buenos niveles de enantioselectividad.<sup>[14]</sup> Así, y en lo concerniente al área aquí presentada, los organocatalizadores han sido ampliamente utilizados en procesos de desimetrización asimétrica de compuestos proquirales y compuestos *meso*. A lo largo de las últimas décadas se han descrito un gran número de ejemplos de desimetrización en sustratos de gran valor sintético en química orgánica,<sup>[19]</sup> como, por ejemplo: anhídridos,<sup>[19, 20]</sup> (poli)alcoholes,<sup>[19, 21]</sup> epóxidos,<sup>[19, 22]</sup> aziridinas,<sup>[19, 22]</sup> oxetanos<sup>[19, 23]</sup> y (di)cetonas<sup>[19, 24]</sup> entre otros (Esquema 1).<sup>[19]</sup> La mayoría de las metodologías de desimetrización descritas en la bibliografía consisten en la creación de nuevos enlaces, generando nuevos centros estereogénicos en la molécula. La adición de electrófilos, nucleófilos, oxidantes o reductores tiende a ser la principal y más abundante metodología en las desimetrizaciones asimétricas organocatalíticas.<sup>[19]</sup>



Esquema 1. Transformaciones generales de algunos de los grupos más empleados en desimetrizaciones asimétricas organocatalíticas.

Una desprotonación asimétrica es una reacción en la que se abstrae un protón selectivamente mediante diferenciación entre protones enantiotópicos gracias al uso de bases quirales. Esta transformación ha sido profundamente estudiada empleando bases de amiduro de litio quirales en la enolización de cetonas, apertura de anillo de epóxidos, desimetrización de imidas,  $\alpha$ -desprotonaciones a heteroátomos, y desprotonaciones en carbonos cabeza de puente y complejos areno (Esquema 2).<sup>[25]</sup> A pesar de poder encontrar en la bibliografía numerosos ejemplos de desprotonaciones asimétricas con bases quirales de litio, estas presentan ciertos inconvenientes como la incompatibilidad con varios grupos funcionales, así como la dificultad para desarrollar la correspondiente versión catalítica.<sup>[25, 26]</sup>



Esquema 2. Tipos de desprotonaciones asimétricas realizadas por bases de litio quirales.

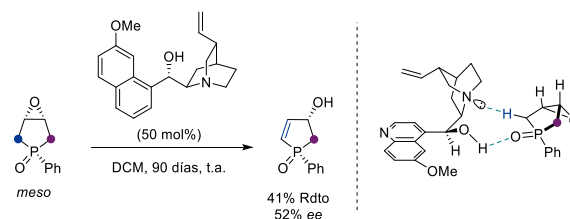
## Desprotonaciones asimétricas organocatalíticas

El gran desarrollo de la organocatálisis ha llevado al área al diseño y síntesis de nuevos organocatalizadores básicos que han sido utilizados exitosamente en numerosas reacciones asimétricas.<sup>[27]</sup> A pesar de todos los avances en los procesos organocatalizados por bases de Brønsted, únicamente se han descrito algunos ejemplos que impliquen procesos de desprotonación asimétrica. No obstante, estos pocos trabajos han conseguido superar algunas de las limitaciones que el empleo de bases de litio quirales poseía; tales como el uso de cantidades estequiométricas de la base quiral empleada y condiciones más suaves de reacción. De manera general, todas las desprotonaciones asimétricas organocatalizadas descritas hasta la fecha pueden englobarse en dos grupos diferentes, dependiendo del sistema catalítico empleado: desprotonaciones directas (catálisis con bases de Brønsted) y desprotonaciones mediante la utilización de una cobase (catálisis dirigida por cationes quirales<sup>[28]</sup>).

### Desprotonaciones directas

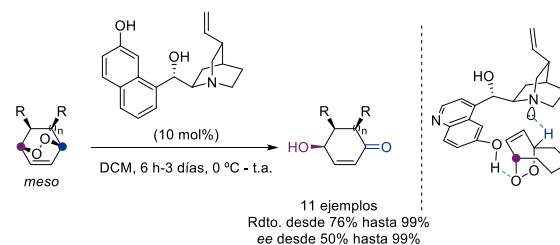
El primer ejemplo de una desprotonación asimétrica organocatalítica fue descrito en 2002 por Pietrusiewicz.<sup>[29]</sup> En este trabajo se describe la apertura de un epóxido para formar

el correspondiente alcohol alílico a través de un proceso de  $\beta$ -eliminación catalizado por quinidina. Los autores propusieron un modelo mecanístico en el que el grupo hidroxilo de la quinidina era capaz de establecer enlaces de hidrógeno con el óxido de fosfolano, mientras que el fragmento de quinuclidina abstraía el protón en posición  $\beta$  y *anti* al epóxido (Esquema 3).



Esquema 3. Primer ejemplo de desprotonación asimétrica organocatalizada en desimetrizaciones de epóxidos *meso*.

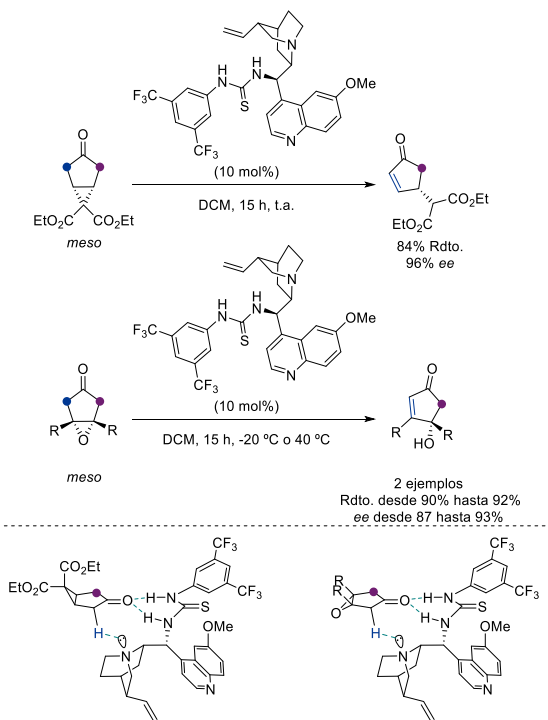
Inspirados por este trabajo pionero en el campo, Toste y colaboradores describieron en 2006 la primera transposición de Kornblum DeLaMare de peróxidos cíclicos catalizada por quinidina.<sup>[30]</sup> Las correspondientes 4-hidroxi-2-onas se obtuvieron con muy buenos resultados en términos de enantioselectividad y rendimiento. Siguiendo un modelo similar al presentado por Pietrusiewicz, los autores propusieron una desprotonación directa por parte del fragmento de quinuclidina del organocatalizador de quinidina (Esquema 4).



Esquema 4. Desprotonación asimétrica organocatalizada en desimetrizaciones de peróxidos *meso*.

Unos pocos años después, Jørgensen y colaboradores describieron en 2009 una metodología de desimetrización-fragmentación de ciclopentanonas utilizando un sistema organocatalítico basado en tioureas y cinchonas.<sup>[31]</sup> Todos los sustratos se obtuvieron con muy buenos rendimientos y enantioselectividades. Considerando la diferente estereoquímica obtenida para sustratos estructuralmente muy parecidos, los autores indicaron que el mecanismo de la reacción debía proceder de manera distinta dependiendo del sustrato empleado. De esta manera, para las ciclopentanonas con un fragmento de malonato, la desprotonación asimétrica y la posterior fragmentación procedían acorde a un mecanismo de tipo E2, donde el protón que se abstrae es el que se encuentra en posición *anti* al malonato, actuando este último como grupo saliente. Por otro lado, las ciclopentanonas que poseen un epóxido en su estructura seguían un mecanismo más parecido a un tipo E1cb, considerando que la confor-

mación del sustrato disponía los sustituyentes R alejados del fragmento de quinuclidina del catalizador por impedimento estérico. En esta disposición y modo de coordinación al catalizador, no existen protones en posición *anti* que puedan ser abstraídos por el catalizador y que conduzcan a un mecanismo tipo E2 (Esquema 5).

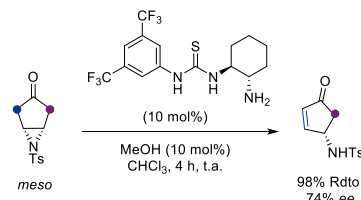


**Esquema 5.** Desimetrización asimétrica organocatalizada de ciclopentanonas mediante desprotonación asimétrica.

Más recientemente, Monasterolo y Adamo, utilizando un sistema catalítico bifuncional basado en tiourea y una amina primaria, han descrito la desimetrización de una aziridina *meso*.<sup>[32]</sup> La isomerización de la aziridina a la amina alílica procedió con muy buenos niveles de rendimiento y buena enantioselectividad. Teniendo en cuenta que el organocatalizador posee una amina primaria en su estructura, los autores propusieron dos posibles mecanismos para el transcurso de la reacción. El primero de ellos consistía en un ciclo catalítico basado en los ejemplos anteriormente descritos a través de una desprotonación asimétrica. El segundo mecanismo consistía en la formación de la enamina a través de la amina primaria del catalizador, y posterior isomerización al producto final (Esquema 6).

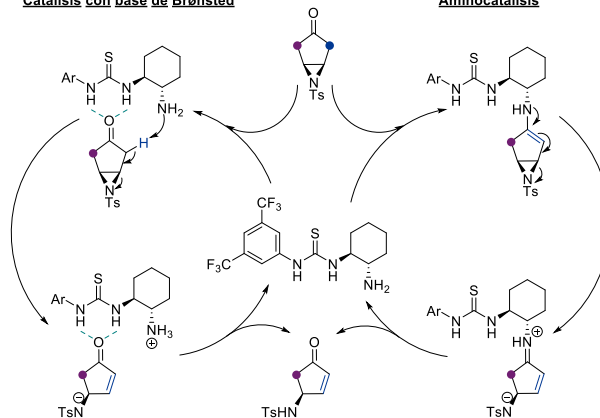
### Desprotonaciones con cobase

Alternativamente a las desprotonaciones asimétricas organocatalizadas directas, donde el organocatalizador presenta una base de Brønsted en su estructura, también se han desarrollado metodologías en las que la etapa de desprotonación asimétrica es llevada a cabo por una base



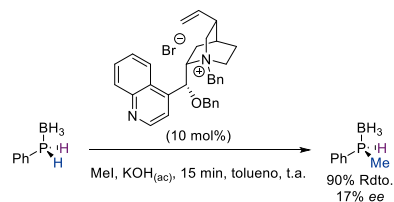
### Catálisis con base de Brønsted

### Aminocatálisis



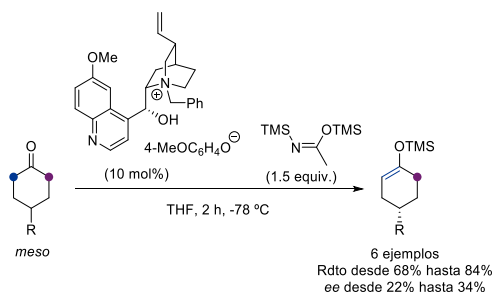
**Esquema 6.** Desimetrización asimétrica organocatalizada de aziridinas *meso* via desprotonación asimétrica o formación de enamina.

aqüiral. En estos casos, la función del organocatalizador es la de proveer un entorno quiral para asegurar que la base pueda diferenciar entre los protones enantiotópicos y permitir así que se lleve a cabo la desprotonación asimétrica. El primer ejemplo descrito que empleó este tipo de metodología fue desarrollado por Lebel y colaboradores en 2003.<sup>[33]</sup> En su trabajo describen la síntesis de fosfina-boranos en condiciones suaves de reacción empleando condiciones de transferencia de fase. Los autores fueron capaces de inducir algo de enantioselectividad gracias al uso de una sal de amonio derivada de cinchonidina (Esquema 7).



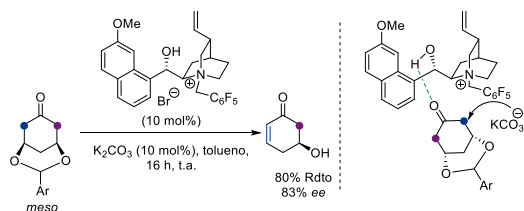
**Esquema 7.** Primera desimetrización asimétrica organocatalizada usando un catalizador de transferencia de fase.

A raíz de este primer ejemplo empleando catalizadores de transferencia de fase, en 2013 Oudeyer y Levacher describieron una desimetrización de cetonas cíclicas a través de una secuencia de desprotonación asimétrica seguida de silylación del correspondiente enolato.<sup>[34]</sup> De esta manera, los autores pudieron obtener los silil enol éteres con buenos rendimientos, aunque con bajas enantioselectividades (Esquema 8).



**Esquema 8.** Desimetrización asimétrica organocatalizada de cetonas cíclicas usando catálisis dirigida por cationes quirales.

A pesar de la baja enantioselectividad inducida en estos primeros ejemplos, más recientemente, en 2019, Adamo y colaboradores describieron la desimetrización asimétrica de la *cis*-3,5-*O*-arilidenciclohexanona, obteniendo el correspondiente ciclohexenol con buen rendimiento y enantioselectividad.<sup>[35]</sup> La reacción se llevó a cabo empleando una sal de amonio derivada de la quinidina que es capaz de establecer enlaces de hidrógeno con el sustrato y a la vez proporcionar un entorno quiral para que el carbonato desprotona preferentemente uno de los protones enantiotópicos (Esquema 9).



**Esquema 9.** Desimetrización asimétrica organocatalizada de la *cis*-3,5-*O*-arilidenciclohexanona cíclicas usando catálisis dirigida por cationes quirales.

## Conclusiones

En este artículo hemos intentado proporcionar una visión general del desarrollo de las desprotonaciones asimétricas aplicadas a procesos de desimetrización enantioselectiva dentro del campo de la organocatálisis. Frecuentemente cuando pensamos en introducir quiralidad en nuestra reacción, solemos recurrir a métodos de síntesis que implican la formación de centros estereogénicos. Generar quiralidad por ruptura de enlaces parece por lo tanto contraintuitivo y es por ello por lo que la desprotonación asimétrica sigue siendo hoy en día una reacción menos explorada. Contrariamente al empleo de bases de litio quirales, la organocatálisis asimétrica ofrece la posibilidad de desarrollar nuevas desprotonaciones asimétricas de una manera sencilla, catalítica y compatible con una mayor variedad de grupos funcionales. Dentro de las vertientes de la organocatálisis, el uso de sales de amonio y bases de Brønsted han permitido llevar a cabo las desprotonaciones asimétricas en procesos de desimetrización en condiciones suaves de reacción obteniéndose enantioselectividades que van de moderadas a excelentes. A pesar de estos resultados prometedores, aún queda mucho para seguir explorando y aplicando las desprotonaciones asimétricas a nuevos sustratos y con diferentes sistemas organocatalíticos.

## Agradecimientos

Los autores agradecen a la financiación del Gobierno de España (RTI2018-095038-B-I00), Comunidad de Madrid (European Structural Funds S2018/NMT-4367), proyectos sinérgicos I+D (Y2020/NMT-6469). J. A. F.-S. agradece la financiación del contrato Ramón y Cajal al Ministerio de Ciencia e Innovación.

## Bibliografía

- [1] a) Y. Sasaki, W. Vanduffel, T. Knutsen, C. Tyler, R. Tootell, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2005**, *102*, 3159. b) D. W. Evans, P. T. Orr, S. M. Lazar, D. Breton, J. Gerard, D. H. Ledbetter, K. Janosco, J. Dotts, H. Batchelder, *PLoS One* **2012**, *7*, 38966.
- [2] El significado de la palabra simetría fue consultado en la RAE en la siguiente url: <https://dle.rae.es/simetr%C3%ADa> Fecha de la consulta el 2 de agosto de 2022.
- [3] a) L. M. Lederman, C. T. Hill, *Symmetry and the Beautiful Universe*, Prometheus Books, New York, **2004**. b) K. Mainzer, *Symmetry and Complexity the Spirit and Beauty of Nonlinear Science*, World Scientific Publishing Co. Pte. Ltd., Singapore, **2005**. c) J. S. Durand-Niconoff, L. Cruz-Kuri, R. Romero-Patiño, Ó. García-Barradas, S. Cruz-Sánchez, "Y la simetría, ¿qué es?," puede encontrarse en la página <https://www.uv.mx/cienciahombre/revistae/vol23num3/articulos/simetria/index.html>. Fecha de consulta el 27 de julio de 2022.
- [4] S. C. Rakshit, *Atomic and Molecular Symmetry Groups and Chemistry*, CRC Press, Taylor & Francis Group, Abingdon, **2022**.
- [5] A. Clark, R. Kitson, N. Mistry, P. Taylor, M. Taylor, M. Lloyd, C. Akamune, *Introduction to Stereochemistry*, Royal Society Of Chemistry, Croydon, **2021**.
- [6] a) A. Guijarro, M. Yus, *The Origin of Chirality in the Molecules of Life*, Royal Society Of Chemistry, Cambridge, **2009**. b) W. J. Lough, I. W. Wainer, *Chirality in Natural and Applied Science*, Blackwell Science, Oxford, **2003**. c) P. J. Ramberg, *Chemical Structure, Spatial Rearrangement, The Early History of Stereochemistry*, Ashgate Publishing Limited, **2003**.
- [7] L. Pasteur, *C. R. Acad. Sci. Paris* **1848**, *26*, 535–539.
- [8] N. Vargesson, *Birth Defects Res. Part C - Embryo Today Rev.* **2015**, *105*, 140–156.
- [9] a) J. R. Cossy, in *Comprehensive Chirality* (Eds.: H. Yamamoto, E.M. Carreira), Elsevier Science, **2012**, pp. 1–7. b) A. M. P. Koskinen, Ed., *Asymmetric Synthesis of Natural Products*, John Wiley & Sons, Ltd., Chichester, **2012**. c) A. Nag, Ed., *Asymmetric Synthesis of Drugs and Natural Products*, Taylor & Francis Group, LLC, New York, **2018**. d) Z. Wang, *Molecules* **2019**, *24*, 3412–3450. e) H. Peng, F. E. Chen, *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15*, 6281–6301.
- [10] a) M. Christmann, S. Bräse, Eds., *Asymmetric Synthesis-The Essentials*, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, **2008**. b) R. E. Gawley, J. Aubé, *Principles of Asymmetric Synthesis Principles of Asymmetric Synthesis*, Elsevier Ltd., Fayetteville, **2012**. c) G. V Smith, *Principles and Applications of Asymmetric Synthesis*, John Wiley & Sons, Inc., New York, **2001**.
- [11] A. Patti, *Green Approaches To Asymmetric Catalytic Synthesis*, Springer, Dordrecht, **2011**.

- [12] E. N. Jacobsen, A. P. Basel, H. Y. Nagoya, Eds., *Comprehensive Asymmetric Catalysis*, Springer-Verlag Berlin Heidelberg, New York, **2000**.
- [13] a) J. D. Hayler, D. K. Leahy, E. M. Simmons, *Organometallics* **2018**, *38*, 36–46. b) H.-U. Blaser, E. Schmidt, Eds., *Asymmetric Catalysis on Industrial Scale*, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, **2003**.
- [14] Para consultar reviews generales: a) S. Bertelsen, K. A. Jørgensen, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 2178–2189. b) A. Dondoni, A. Massi, A. Dondoni, A. Massi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4638–4660. c) M. J. Gaunt, C. C. C. Johansson, A. McNally, N. T. Vo, *Drug Discov. Today* **2007**, *12*, 8–27. d) P. I. Dalko, L. Moisan, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5138–5175. e) P. I. Dalko, L. Moisan, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 3726–3748. f) J. Alemán, S. Cabrera, *An. Quím.* **2008**, *105*, 189–197.
- [15] [15] a) “A term for the achiral member(s) of a set of diastereoisomers which also includes one or more chiral members”. Definición de compuestos *meso* incluida en la IUPAC. IUPAC. Compendium of Chemical Terminology, 2nd ed. (the “Gold Book”). Compiled by A. D. McNaught and A. Wilkinson. Blackwell Scientific Publications, Oxford (1997). Online version (2019-) created by S. J. Chalk. ISBN 0-9678550-9-8. <https://doi.org/10.1351/goldbook>. b) “Prochirality” puede encontrarse en la página <https://chem.libretexts.org/@go/page/31430>, **2021**. Fecha de consulta el 27 de julio de 2022. b) A. Patti, C. Sanfilippo, *Symmetry* **2020**, *12*, 1454–1480.
- [16] G. P. Moss, *Pure Appl. Chem.* **1996**, *68*, 2193–2222.
- [17] a) J. Mérad, M. Candy, J.-M. Pons, C. Bressy *Synthesis* **2017**, *49*, 1938–1954. b) E. García-Urdiales, I. Alfonso, V. Gotor, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, PR110-PR180.
- [18] Para consultar reviews generales: a) M. C. Willis, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1999**, 1765–1784. b) T. Rovis, in *New Frontiers in Asymmetric Catalysis* (Eds.: K. Mikami, M. Lautens), John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, **2007**, pp. 275–311. c) R. S. Ward, *Chem. Soc. Rev.* **1990**, *19*, 1–19. d) M. Wang, M. Feng, B. Tang, X. Jiang, *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 7147–7155. e) X. P. Zeng, Z. Y. Cao, Y. H. Wang, F. Zhou, J. Zhou, *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 7330–7396.
- [19] Para consultar reviews generales sobre desimetrizaciones organocatalíticas asimétricas: a) A. Quintavalla, L. Cerisoli, E. Montroni, *Curr. Organocatalysis* **2014**, *1*, 107–171. b) A. Borissov, T. Q. Davies, S. R. Ellis, T. A. Fleming, M. S. W. Richardson, D. J. Dixon, *Chem. Soc. Rev.* **2016**, *45*, 5474–5540. c) Y. Xu, T.-Y. Zhai, Z. Xu, L.-W. Ye, *Trends Chem.* **2022**, DOI 10.1016/J.TRE-CHM.2021.12.010. d) M. Escolano, D. Gaviña, J. Torres, S. Díaz-Oltra, C. del Pozo, *European J. Org. Chem.* **2021**, 2923–2939.
- [20] Para consultar reviews generales sobre desimetrizaciones organocatalíticas de anhídridos: a) C. Zheng, F. E. Chen, *Chinese Chem. Lett.* **2014**, *25*, 1–8. b) Z. Rodríguez-Docampo, S. J. Connon, *ChemCatChem* **2012**, *4*, 151–168. c) M. D. Díaz de Villegas, J. A. Gálvez, P. Etayo, R. Badorrey, P. López-Ram-De-Viú, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 5564–5587. d) I. Atodiresei, I. Schiffers, C. Bolm, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5683–5712. e) Y. Chen, P. McDaid, L. Deng, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2965–2983. f) A. C. Spivey, B. I. Andrews, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 3131–3134.
- [21] Para consultar reviews generales sobre desimetrizaciones organocatalíticas de (poli)alcoholes: a) M. D. Díaz-De-Villegas, J. A. Gálvez, R. Badorrey, M. P. López-Ram-De-Viú, *Chem. – Eur. J.* **2012**, *18*, 13920–13935. b) C. E. Müller, P. R. Schreiner, P. R. Schreiner, C. E. Müller, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 6012–6042.
- [22] Para consultar reviews generales sobre desimetrizaciones organocatalíticas de epóxidos y aziridinas: a) S. Meninno, A. Lattanzi, *Chem. – A Eur. J.* **2016**, *22*, 3632–3642. b) P. A. Wang, *Beilstein J. Org. Chem.* **2013**, *9*, 1677–1695.
- [23] Para consultar reviews generales sobre desimetrizaciones organocatalíticas de oxetanos: a) A. Sandvoß, J. M. Wiest, *Chem. – A Eur. J.* **2021**, *27*, 5871–5879. b) R. Zhang, W. Guo, M. Duan, K. N. Houk, J. Sun, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 18055–18060.
- [24] Para consultar reviews generales sobre desimetrizaciones organocatalíticas de (di)cetonas: a) T. Das, *ChemistrySelect* **2020**, *5*, 14484–14509. b) Y. X. Ding, Z. H. Zhu, C. Bin Yu, Y. G. Zhou, *Asian J. Org. Chem.* **2020**, *9*, 1942–1952. c) J. Sietmann, J. M. Wiest, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 6964–6974. d) K. A. Kalstabakken, A. M. Harned, *Tetrahedron* **2014**, *70*, 9571–9585.
- [25] Para consultar reviews sobre la desprotonación asimétrica con bases de litio quirales: a) A. Harrison-Marchand, J. Maddaluno, in *Lithium Compounds in Organic Synthesis: From Fundamentals to Applications* (Eds.: R. Luisi, V. Capriati), Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, **2014**, pp. 297–328. b) N. S. Simpkins, M. D. Weller, *Org. React.* **2013**, *79*, 317–635. c) N. S. Simpkins, M. D. Weller, *Top. Stereochem.* **2010**, *26*, 1–52. d) D. Hoppe, G. Christoph, in *The Chemistry of Organolithium Compounds* (Eds.: Z. Rappoport, I. Marek), John Wiley & Sons, Ltd, Hoboken, **2004**, pp. 1055–1164. e) P. O’Brien, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1998**, 1439–1458.
- [26] J. Eames, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 393–401.
- [27] Para consultar reviews sobre el Desarrollo de nuevos organocatalizadores básicos: a) T. R. Puleo, S. J. Sujansky, S. E. Wright, J. S. Bandar, *Chem. – A Eur. J.* **2021**, *27*, 4216–4229. b) A. Kondoh, M. Terada, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2021**, *94*, 339–356. c) Y. Wang, Z. Cao, Q. Li, G. Lin, J. Zhou, P. Tian, *Angew. Chem.* **2020**, *132*, 8080–8090. d) Y. Yamashita, S. Kobayashi, *Chem. – A Eur. J.* **2018**, *24*, 10–17. e) B. Teng, W. C. Lim, C. H. Tan, *Synlett* **2017**, *28*, 1272–1277. f) H. Krawczyk, M. Dziegielewski, D. Deredas, A. Albrecht, Ł. Albrecht, *Chem. – A Eur. J.* **2015**, *21*, 10268–10277. g) C. Palomo, M. Oiarbide, R. López, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 632–653.
- [28] Para la elaboración de este artículo de revisión, se optó por traducir el término inglés *chiral-directed catalysis* por catálisis dirigida por cationes.
- [29] K. M. Pietrusiewicz, M. Koprowski, Z. Pakulski, *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 1017–1019.
- [30] S. T. Staben, X. Linghu, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 12658–12659.
- [31] G. Dickmeiss, V. De Sio, J. Udmark, T. B. Poulsen, V. Marcos, K. A. Jørgensen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 6650–6653.
- [32] M. Costanzo, M. Cortigiani, M. W. Gillick-Healy, B. G. Kelly, C. Monasterolo, M. F. A. Adamo, *European J. Org. Chem.* **2021**, 2021, 4560–4565.
- [33] H. Lebel, S. Morin, V. Paquet, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2347–2349.
- [34] A. Claraz, S. Oudeyer, V. Levacher, *Tetrahedron: Asymmetry* **2013**, *24*, 764–768.
- [35] M. Cortigiani, A. Mereu, M. Gillick Healy, M. F. A. Adamo, *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 4112–4119.